

Стратегія ведення пацієнта зі спадковим ангіоневротичним набряком

Рецидивуючий ангіоневротичний набряк – це патологічний стан, при якому епізоди раптового набряку чергуються з безсимптомними періодами. Сучасні уявлення про його патогенез є підставою для впровадження принципово нового підходу до діагностики та лікування хворих із рецидивуючим ангіоневротичним набряком, у яких специфічна алергодіагностика, елімінаційні дії тощо втрачають свою цінність. У попередньому тематичному номері ми зосередили увагу на патогенезі та диференційній діагностиці різних типів рецидивуючого ангіоневротичного набряку. У цій статті пропонуємо читачам ознайомитися з основними принципами ведення пацієнтів зі спадковим ангіоневротичним набряком (САН), які допоможуть побудувати правильний маршрут пацієнта та забезпечити необхідну медико-соціальну підтримку.



У рамках циклу вебінарів, реалізованого за підтримки ТОВ «Такеда Україна» та присвяченого темі САН, завідувачка кафедри клінічної імунології та алергології Університету Макмастера (Гамільтон, Канада), професор Сузанна Вейзерман розповіла про мету терапії та сучасні можливості лікування САН.

— САН — це рідкісне генетичне захворювання (середня поширеність близько 1:50 000), яке часто має тяжкий перебіг з ураженням обличчя, ротоглотки, гортані, кінцівок, шлунково-кишкового тракту, сечостатевої системи. Характерними ознаками САН є раптова поява набряку з поступовим наростанням інтенсивності симптомів протягом 24 год та подальшим розрешенням протягом 2–4 днів (при анафілаксії симптоми зникають значно швидше). При цьому застосування антигістамінних засобів, глюкокортикоїдів, адреналіну є неефективним. У таких хворих часто виявляють обтяжений сімейний анамнез.

При аналізі понад 131 тис. нападів САН у 221 пацієнта виявлено (K. Bork et al., 2006), що найчастішими локалізаціями набряку є шкіра (100%), шлунково-кишковий тракт (97%), гортань (54%), язичок м'якого піднебіння (22%), язик (9%). Велике занепокоєння клініцистів і науковців викликає високий рівень смертності хворих із САН. Цікаві дані наводять K. Bork та співавт. (2012): при аналізі 214 летальних випадків в осіб із обтяженим сімейним анамнезом відзначено, що 70 смертей були спричинені нападом САН, з них лише 7 пацієнтів знали про свій діагноз, а 63 хворим діагноз був встановлений після смерті. Таким чином, своєчасно встановлений діагноз значно знижує ризик смерті від САН.

Основною причиною смерті внаслідок САН є асфіксія. Слід підкреслити, що асфіксія настає не одразу. K. Bork виділив три фази набряку гортані при САН: I триває 0–11 год і супроводжується появою невиражених симптомів, у II фазі (триває 2–4 год) інтенсивність симптомів наростає, III фаза характеризується стрімким наростанням набряку аж до асфіксії (протягом 2–20 хв). Тобто набряк гортані, який становить найбільшу загрозу для пацієнта із САН, можна усунути на ранніх стадіях.

Недооціненою проблемою у веденні пацієнтів із САН (особливо дітей) є тягар, який лягає на плечі сім'ї (опікунів). Крім емоційного навантаження та додаткової відповідальності, опікуни часто змушені пропускати робочі дні заради допомоги хворому із САН. У тривалій перспективі САН залишає свій негативний відбиток і на соціальному житті пацієнта: обмеженість вибору деяких професій, дискримінація на робочому місці. В одному опитуванні пацієнтів із САН 100% респондентів зазначили, що хвороба негативно вплинула на їх успішність у школі.

З вищенаведених проблем впливають завдання терапії САН, пов'язаного з дефіцитом C1-інгібітора: профілактика летального результату хвороби, зниження/уникнення інвалідизації та покращення якості життя пацієнта. За останні роки різні автори сформували й опублікували ключові завдання ведення пацієнтів із САН:

- регулярна оцінка впливу хвороби на повсякденне життя пацієнта під час та в проміжках між нападами, включаючи постійний страх перед появою нового епізоду САН;
- зменшення тяжкості, частоти та загального впливу нападів САН;

- регулярна оцінка можливості проведення тривалої профілактики, враховуючи тягар хвороби та побажання пацієнта;
- усунення якомога більшої кількості нападів.

У 2019 р. були опубліковані міжнародні/канадські настанови щодо ведення пацієнтів із САН, які стали результатом масштабного аналізу даних та участі не лише науковців, а й лікарів і пацієнтів (S. Betschel et al., 2019). Першим важливим пунктом цих настанов є те, що **терапія САН має бути індивідуалізованою**. Тому рішення про початок чи припинення тривалої профілактики (ТП) САН повинно ґрунтуватися на урахуванні численних факторів і прийматися спільно медичним фахівцем та пацієнтом.

Підхід до лікування хворих на САН включає 3 компоненти.

1. Терапія за потребою: кожен пацієнт, якому встановлений діагноз спадковий ангіоневротичний набряк, повинен мати доступ до лікарських засобів, адже навіть при хорошому контролі захворювання існує ризик виникнення нападу.

2. Короткотривала профілактика передбачає використання лікарських засобів безпосередньо перед подіями, які потенційно можуть спровокувати напад (наприклад, перед стоматологічними втручаннями тощо).

3. ТП проводиться у разі неконтрольованого перебігу хвороби і спрямована на запобігання появі симптомів САН. Часто напади САН є непередбачуваними, проте у 40% випадків пацієнт може чітко визначити вплив провокувального фактора. Для цього лікар повинен ознайомити хворого та його сім'ю з можливими тригерами нападу: фізичне травмування в результаті стоматологічних маніпуляцій, хірургічних втручань тощо, прийом деяких лікарських засобів (інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, естрогенів), інфекції, емоційний стрес (B. Zuraw et al., 2013).

Стратегія ведення пацієнта з САН базується на тісній співпраці пацієнта (батьків/опікунів) та лікаря, які повинні разом розробити план дій, що включає забезпечення догляду за хворим кваліфікованим спеціалістом, навчання пацієнта, розгляд усіх можливих терапевтичних опцій, налагодження терапевтичної логістики, координацію медичної допомоги. Хворий і члени його сім'ї мають бути добре проінформовані щодо мети кожного компонента терапії (короткотривалої/тривалої профілактики, терапії за потребою) та розуміти їх значення у різних клінічних ситуаціях. Терапія за потребою — це обов'язковий компонент лікування хворого із САН, вона застосовується на ранніх стадіях нападу, незалежно від локалізації набряку. Алгоритм дій при нападі слід обговорювати заздалегідь, щоб пацієнт вчасно зорієнтувався та виконав необхідні дії для усунення симптомів. Також рекомендовано налагодити адекватний моніторинг за пацієнтом, оцінювати частоту та тяжкість нападів САН, коригувати терапію, підібрати найбільш дієву терапію за потребою, контролювати появу побічних ефектів і продовжувати підвищувати обізнаність пацієнта про САН (B. Zuraw et al., 2013).

Під час прийняття рішення щодо плану терапії хворого із САН лікар має враховувати три групи факторів: пов'язані з пацієнтом (стиль життя, коло підтримки, відстань до найближчого медичного закладу, особисті цілі терапії, можливість своєчасно розпізнати симптоми нападу), особливостями нападу САН (частота, тяжкість, локалізація) та специфікою терапії (ефективність терапії, введення препарату вдома чи у медичній установі, частота введення та доза, безпечність та переносимість лікування в тривалій перспективі (T. Craig et al., 2015)).

Тривала профілактика САН

Метою ТП САН є зменшення тягара хвороби, запобігання або послаблення набряку у хворих із підтвердженим діагнозом САН 1 та 2 типів. Як зазначалося вище, важливим критерієм призначення ТП є індивідуальний підхід з урахуванням низки чинників, до яких належать активність і тяжкість захворювання, частота нападів САН, якість життя пацієнта, доступність медичної допомоги. У разі призначення ТП необхідно оцінювати стан пацієнта щонайменше 1 раз на рік (або частіше) для вирішення питання щодо продовження чи припинення лікування.

Важливою умовою досягнення бажаного ефекту ТП є висока комплаєнтність, тому при визначенні терапевтичної стратегії потрібно враховувати побажання пацієнта. Також слід регулярно оцінювати ефективність і безпечність терапії та коригувати дозу та/або інтервали між застосуванням лікарських засобів залежно від клінічної відповіді. ТП не є універсальним методом лікування, і напади САН можуть виникнути навіть на тлі ТП, що робить терапію за потребою обов'язковим складником ведення таких пацієнтів.

Виникає питання: для кого ТП є оптимальною терапевтичною опцією? Цей метод лікування слід розглядати у тих пацієнтів, у котрих терапія за потребою не забезпечує бажаного контролю над перебігом захворювання. Донедавна для ТП при САН застосовували даназол (високий ризик побічних ефектів) і транексамову кислоту (доказова база щодо ефективності засобу обмежена). Сьогодні доступні нові методи ТП: замісна терапія похідними плазми з C1-інгібітором (вводиться в/в або п/ш 2–3 рази на тиждень) і ланаделумаб (не зареєстрований в Україні).

Спостереження за пацієнтом

Одним із напрямів ведення пацієнта із САН є регулярний моніторинг його стану. Згідно з канадськими настановами, оцінювати стан хворого із САН слід щонайменше 1 раз на рік, а пацієнта з уперше встановленим діагнозом САН та осіб, котрі отримують профілактику атенуйованими андрогенами, — 2 рази на рік. Спостереження за пацієнтом включає оцінку типу/частоти/тяжкості САН, впливу ТП на перебіг хвороби, частоти використання терапії за потребою, ефективності терапії при нападах САН, а також повне фізикальне та лабораторне (при потребі — інструментальне) обстеження хворого.

Моніторинг пацієнта із САН також включає оцінку якості життя за допомогою спеціальних опитувальників, які досі не впроваджені в рутинну клінічну практику, проте є цінним інструментом оптимізації стратегії лікування. Не менш важливим аспектом ведення хворого із САН є комплексний підхід: залучення до терапевтичного процесу різних фахівців, забезпечення доступу до діагностичних тестів і лікування в домашніх умовах, до клінічних інновацій та нових стандартів лікування, цілодобова підтримка хворих і створення єдиної системи обліку пацієнтів із САН. Чимало з перелічених умов поки не доступні в багатьох медичних установах, проте це та модель надання медичної допомоги пацієнтам із САН, до якої варто прагнути.

Отже, сучасна стратегія лікування будь-якої хвороби повинна бути спрямована не лише на зменшення частоти та тяжкості симптомів, а й на підвищення якості життя пацієнта. САН значно погіршує якість життя хворого, тому лікарю необхідно враховувати цей аспект при розробці терапевтичної тактики та плану подальшого спостереження.

Повна версія вебінару професора Сузанни Вейзерман доступна за посиланням: http://medical-space.com.ua/immunology/educational-materials/tsili_terapiyi_san_nastanovi_ta_suchasni_mozhливosti_likuvannya_san/

Підготувала Ілона Цюпа



С1-ІНГІБІТОР ДЛЯ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ ІЗ СПАДКОВИМ АНГІОНЕВРОТИЧНИМ НАБРЯКОМ (САН)



С1-ІНГ, схвалений для профілактики та невідкладного лікування нападів у пацієнтів дитячого віку, підлітків та дорослих¹



С1-ІНГ, понад 8 років досвіду застосування в клінічній практиці²



1 фіксована доза для рутинної профілактики для різних вікових груп



можливість покращити якість життя³



лікування, яке добре переноситься²



НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ. Сінрайз 500 МО порошок і розчинник для приготування розчину для ін'єкції
ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД. Кожний одноразовий флакон порошку містить 500 міжнародних одиниць (МО) інгібітору С1 (людини), одержаного з плазми донорів. Після відновлення один флакон містить 500 МО інгібітору С1 (людини) на 5 мл, що відповідає концентрації 100 МО/мл. Одна МО еквівалентна кількості інгібітора С1, присутнього в 1 мл нормальної людської плазми. Загальний вміст білка у відновленому розчині становить 15 ± 5 мг/мл. **Терапевтичні показання.** Лікування і профілактика нападів ангіоневротичного набряку перед проведенням процедури у дорослих, підлітків і дітей (від 2 років і старше) зі спадковим ангіоневротичним набряком (САН). Рутинна профілактика нападів ангіоневротичного набряку у дорослих, підлітків та дітей (6 років та старше) з важкими і рецидивуючими нападами спадкового ангіоневротичного набряку (САН), які не переносять або недостатньо захищені пероральним профілактичним лікуванням, або у пацієнтів, які неадекватно реагують на повторне невідкладне лікування. **Спосіб застосування та дози.** Лікування препаратом Сінрайз слід починати під наглядом лікаря, який має досвід догляду за пацієнтами зі спадковим ангіоневротичним набряком (САН).

Дози. Дорослі. Лікування нападів ангіоневротичного набряку

- 1000 МО Сінрайз при перших ознаках початку нападу ангіоневротичного набряку.
- Другу дозу 1000 МО можна вводити, якщо пацієнт не відреагував адекватно через 60 хвилин.
- Для пацієнтів, які мають гортанні напади або якщо початок лікування затримується, другу дозу можна вводити раніше, ніж через 60 хвилин.

Рутинна профілактика нападів ангіоневротичного набряку

- Рекомендована початкова доза для рутинної профілактики нападів ангіоневротичного набряку становить 1000 МО Сінрайз кожні 3 або 4 дні; інтервал дозування можна коригувати відповідно до індивідуальної реакції. Слід регулярно переглядати необхідність регулярної профілактики препаратом Сінрайз.

Профілактика нападів ангіоневротичного набряку перед проведенням процедури

- 1000 МО препарату Сінрайз протягом 24 годин перед медичною, стоматологічною або хірургічною процедурою.

Пацієнти дитячого віку. Підлітки. Для лікування, рутинної профілактики і профілактики перед проведенням процедури у підлітків віком від 12 до 17 років доза така ж, як і для дорослих. **Діти.** Безпека та ефективність препарату Сінрайз у дітей віком до 2 років не встановлена. Дані, що підтримують рекомендації з дозування у дітей молодше 6 років, дуже обмежені. **Пацієнти літнього віку.** Спеціальні дослідження не проводились. Для лікування, рутинної профілактики і профілактики перед проведенням процедури у літніх пацієнтів віком 65 років і старше, доза така ж, як і для дорослих. **Пацієнти з порушенням функції нирок або печінки.** Спеціальні дослідження не проводились. Для лікування, рутинної профілактики і профілактики перед проведенням процедури у пацієнтів з порушенням функції нирок або печінки доза препарату така ж, як і для дорослих. **Спосіб застосування.** Для внутрішньовенного введення. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** Побічні реакції на лікування препаратом Сінрайз класифікуються за системно-органими класами MedDRA та абсолютною частотою. В кожній групі частоти побічні реакції представлені в порядку зменшення серйозності. Частоти визначаються як дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), не часто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$) і невідомо (не можуть бути оцінені за наявними даними). Найбільш поширеними побічними реакціями, що спостерігаються після інфузії препарату Сінрайз, про які повідомлялося у клінічних дослідженнях та післяреєстраційних звітах були: **Порушення з боку імунної системи:** реакція підвищеної чутливості. **Порушення з боку нервової системи:** головний біль, запаморочення. **Порушення з боку шлунково-кишкової системи:** нудота, блювання. **З боку шкіри та підшкірних тканин:** висип, еритема, свербіж. Загальні порушення та реакції у місці застосування: висип/еритема у місці ін'єкції, біль у місці інфузії, гіпертермія. **Термін придатності.** 2 роки. Препарат необхідно використати одразу після відновлення. Проте хімічна і фізична стабільність при використанні була продемонстрована протягом 3 годин при кімнатній температурі ($15^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$). **Особливі запобіжні заходи при зберіганні.** Зберігати при температурі не вище 25°C . Не заморожувати. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла. **Власник реєстраційного посвідчення.** Шайер Сервісес BVBA (ShireServices BVBA), Рю Монтойер 47, В - 1000 Брюссель, Бельгія. **НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ:** № UA/17978/01/01 від 17.03.2020

Посилання: 1. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. Allergy. 2018. <https://doi.org/10.1111/all.13384>. Published online January 10, 2018. 2. Cinryze (C1 inhibitor [human]) Summary of Product Characteristics. March 2018. 3. Lumry WR, et al. Allergy Asthma Proc. 2014;35:371-376.